

Acute focal cerebral ischemia in rats studied
by diffusion-weighted magnetic resonance
imaging : an experimental study

著者	木村 亮之
発行年	1995-12-22
その他の言語のタイトル	ラット急性期局所脳虚血の拡散強調画像による実験的検討 ラット キュウセイキ キョクショ ノウ キョケツ ノ カクサン キョウチョウ ガゾウ ニ ヨル ジッケン ンテキ ケントウ
URL	http://hdl.handle.net/10422/2300

氏名・（本籍）	木 村 亮 之（京都府）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	博士（論）第173号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成7年12月22日
学 位 論 文 題 目	Acute Focal Cerebral Ischemia in Rats Studied by Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging --An Experimental Study-- (ラット急性期局所脳虚血の拡散強調画像による実験的検討)
審査委員	主査 教授 森 田 陸 司 副査 教授 犬 伏 俊 郎 副査 教授 半 田 讓 二

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

脳神経外科領域では、脳動脈瘤や脳動静脈奇形の手術に際して主幹動脈の一時的閉塞は重要な操作であるが、たとえ短い時間の閉塞であっても、反復して施行すると蓄積作用が生じると言われている。今回の実験の目的は、虚血発生後早期より虚血巣を検出できるといわれる拡散強調画像法を利用して、ラット局所脳虚血モデルにおいて虚血時間および再開通から再虚血までの間隔に着目し、反復虚血の蓄積作用を明かにすることである。

〔方 法〕

装置は General Electric 社製、CSI-2T Omega system および self-shielded gradient coil（±20G/cm、15cm bore）を使用した。撮像条件は、FOV60mm、NEX4、phase-encoding steps 128 とし、diffusion gradient pulse は duration を15ms、separation time を40ms、b value を1323 sec/mm²とした。動物は Sprague-Dawley ラット、体重250-300 gを用いた。ハロセンによる吸入麻酔下に、手術用顕微鏡を用いて経眼窩的に左中大脳動脈を露出し、これを嗅索の外側縁で閉塞した。次に、両側総頸動脈に絹糸を掛けておき、これを magnet bore 内で牽引して両側総頸動脈の閉塞を付加することにより局所脳虚血を作成し、逆に牽引した絹糸を開放することにより再開通を行った。虚血モデルは恒久虚血と、40分、60分、80分間虚血および、20分虚血を2回行う反復虚血で再開通から再虚血までの間隔が20分と60分の計6群とした。MR施行時も0.5%ハロセン吸入麻酔とし、大腿動脈に挿入したカニユーレから血圧を持続的にモニターした。また、magnet bore 内に50℃前後の空気を送り、ラットの体温を37℃に維持した。MR終了後、ラット脳を取り出し2% triphenyl-tetrazolium chloride（TTC）染色を行った。

〔結 果〕

恒久虚血において、拡散強調画像では両側総頸動脈の閉塞から10分以内に中大脳動脈の支配域に高信号領域が出現したのに対し、T2強調画像では病巣は両側総頸動脈の閉塞から2時間30分後にはじめて検出された。T2強調画像で認められた病巣は、TTC染色の病巣と一致した。40分虚血の拡散強調画像では、虚血に伴い中大脳動脈支配域に高信号領域が出現し、これは再開通により虚血前の状態に復した。60分虚血の拡散強調画像でも40分虚血とほぼ同様の変化が認められたが、再開通後の回復は40分虚血よりも遅延した。40分、60分虚血ともT2強調画像では変化がなかった。80分虚血の拡散強調画像では、虚血中心部は再開通後も信号強度が回復することなく上昇し続け恒久虚血と同様の変化を示したのに対し、虚血辺縁部では信号強度の回復が認められた。T2強調画像では虚血中心部、すなわち拡散強調画像で再開通にもかかわらず信号強度が回復しなかった領域は、高信号領域として描出された。反復虚血の拡散強調画像では、両群とも初めの虚血により虚血巣の信号強度が上昇し、再開通後速やか

に低下した。虚血間隔が60分の群では、2回目虚血後信号強度が急上昇し、2回目再開通後も回復することなく上昇続けた。虚血間隔20分の群では2回目虚血後には信号強度が低下し、ほぼ虚血前のレベルに回復した。

〔考 察〕

恒久虚血において、T2強調画像による病巣の検出には虚血発生から2時間30分を要したが、拡散強調画像は脳虚血病巣の検出が早く、可逆的段階で既にこれを検出できることから、臨床的に大きな有用性があると期待された。T2強調画像における虚血巣の信号強度の上昇は血管原性浮腫を反映するものと考えられている。拡散強調画像で虚血巣の信号強度が上昇する機序は必ずしも明かではないが、虚血早期の脳組織の変化として、時間的には細胞内浮腫の時期と一致しており、拡散運動が制約された細胞内水分子の増加によるものと思われた。20分虚血が2回で虚血間隔が60分の群では虚血巣が不可逆的变化を示したのに対し、40分、60分虚血や20分虚血が2回でも虚血間隔が20分の群では虚血性変化は可逆的であった。このことは、虚血が組織に与える影響は、単に虚血時間だけが関与しているのではなく、反復虚血に蓄積作用があることと、さらに反復時の虚血間隔も重要であることを示している。蓄積作用の機序に関連して、Tomida らの砂ネズミの前脳虚血モデルを用いた実験では、5分間虚血後局所脳血流が元の状況に回復するまで6時間を要し、15分虚血では24時間を要した。すなわち、それまでの間は低灌流であり、特に再開通から1時間目が最も低い血流状態にあり、その時に再び虚血を加えていることで反復の蓄積作用が生じると考えられた。今回の実験では、虚血間隔が20分の反復虚血の群は可逆的で、早い時間での反復では蓄積作用がなかったというTomida らの実験を支持する結果となった。

〔結 論〕

拡散強調画像は脳虚血の急性期実験に有用であった。1回の虚血時間は短くても、虚血を反復することにより組織に不可逆的傷害を与え得ること、また、虚血間隔が蓄積作用に影響を与えること、が明かになった。特に虚血間隔が長い方がむしろ非可逆性損傷をおこし得る事実は臨床的にきわめて重要である。

論文審査の結果の要旨

脳神経外科領域では、脳動脈瘤や脳動静脈奇形の手術に際して主幹動脈の一時的閉塞は重要な操作であるが、たとえ短い時間の閉塞であっても、反復して施行すると蓄積作用が生じると言われている。本研究では、虚血発生後早期より虚血巣を検出できるといわれる拡散強調画像法を用いて、ラット局所脳虚血モデルにおいて虚血時間および再開通から再虚血までの間隔に着目し、反復虚血の蓄積作用を明かにしようと試みた。

実験結果として、

1) 今回の虚血モデルは、magnet bore 内での虚血、再開通の操作が容易で、拡散強調画像を利用した脳虚血急性期実験に有用であった。

2) T2強調画像による病巣の検出には虚血発生から2時間30分を要したが、拡散強調画像は脳虚血病巣の検出が早く、虚血発生直後の段階ですでにこれを検出でき、臨床的にも可逆的な段階で虚血巣を検出し、病態の解明、早期の治療に応用できる可能性が示唆された。

3) 80分虚血において、虚血中心部は信号強度が再灌流後も回復しなかったが、虚血辺縁部では信号強度の回復が認められた。このことは、いわゆる penumbra を画像化できたものと思われた。

4) 1回の虚血時間は短くても、虚血を反復することにより組織に不可逆的傷害を与え得ること、また、虚血間隔いかに蓄積作用の強さに大きな影響を与えること、が明かになった。特に虚血間隔が長い方がむしろ非可逆性損傷をおこし得る事実は臨床的にきわめて重要であった。

本研究は、反復虚血の蓄積作用を明らかにしたこと、また、虚血間隔が蓄積作用に大きな影響を与えることを明らかにした点で意義が深く、博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。